

**Étude de phase I du LY3410738 administré par  
voie orale chez des patients atteints  
d'hémopathies malignes avancées avec  
mutations IDH<sub>1</sub> ou IDH<sub>2</sub>**

Investigateur principal : Pierre FENAUX

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603001>

**Population cible :**

- LAM avec mutation IDH récidivante ou réfractaire
- SMD avec mutation IDH et avec excès des blastes ou considéré comme haut risque selon le IPSS R
- SMP ou LMMC avec mutation IDH

**Traitement à l'étude :** LY3410738 – inhibiteur IDH1 et IDH2

**Schéma de traitement :** prise orale du traitement un ou deux fois par jour.

**Rythme des visites :** 1 cure = 28 jours

- Premier cycle : J1, J2, J3, J8, J15 et J22
- A partir du deuxième cycle seulement à J1

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>O</b>	<b>N</b>
1. Être âgée d'au moins 18 ans ou être majeur(e) si la réglementation locale fixe la majorité à plus de 18 ans.		
2. Présenter une hémopathie maligne avancée avec mutation IDH, y compris : <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM selon les critères 2016 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)</li> <li>• Syndrome myélodysplasique (SMD) avec excès de blastes (sous-type SMD-EB-1 ou SMD-EB-2)) ou considéré comme étant à haut ou très haut risque par le score pronostique international révisé (IPSS R)</li> <li>• Les autres cancers hématologiques récidivants et/ou primitifs réfractaires (ex. : leucémie myélomonocytaire chronique, néoplasmes myéloprolifératifs [myélofibrose, thrombocytémie essentielle, polycythémie vraie]), qui satisfont les critères d'inclusion/exclusion, peuvent être considérés au cas par cas, avec l'approbation du moniteur médical.</li> </ul>		
3. Les patients doivent avoir reçu un traitement préalable : <p><u>Augmentation des doses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent être en récidive, réfractaires ou intolérants au traitement établi connu pour apporter un bénéfice clinique à leur pathologie ou, de l'avis de l'investigateur, ne pas être de bons candidats pour ce traitement.</li> </ul> <p><u>Extension à la dose recommandée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients atteints de LAM doivent présenter soit une maladie récidivante selon les critères ELN 2017, soit une maladie réfractaire définie comme suit :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pas de RC ou RCi après la chimiothérapie d'induction OU,</li> <li>○ pas de RC ou RCi pour les patients qui n'étaient pas candidats à une induction intensive, qui ont reçu soit des agents de déméthylation [en monothérapie ou en association] soit de la cytarabine à faible dose [en monothérapie ou en association].</li> </ul> </li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients présentant toutes les autres hémopathies malignes, y compris le SMD, doivent avoir une maladie réfractaire ou intolérante au traitement établi connu pour apporter un bénéfice clinique à leur pathologie ou, de l'avis de l'investigateur, ne pas être de bons candidats pour ce traitement.</li> </ul>		
<p>4. Blastes présents dans au moins 5 % de la moelle osseuse</p>		
<p>5. Les patients doivent présenter une mutation IDH1 R132, IDH2 R140 ou IDH2 R172 qualifiante, documentée comme suit :</p> <p><u>Augmentation des doses et extension à la dose recommandée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ma Maladie avec mutation documentée du gène IDH1 R132, IDH2 R140 ou IDH2 R172, selon les tests moléculaires de routine pratiqués dans chacun des centres participants par des laboratoires titulaires d'une certification CLIA, ISO/ CPP, CAP, ou de toute autre certification similaire. Le promoteur doit être contacté pour discuter des résultats des tests effectués par des laboratoires pour lesquels il n'est pas clairement démontré que cette certification confirme l'éligibilité. Les tests peuvent recourir à des échantillons de sang périphérique ou de moelle osseuse.</li> </ul>		
<p>6. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2</p>		
<p>7. Fonctionnement correct des organes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALAT ou ASAT: <math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math> OU <math>\leq 5 \times \text{LSN}</math> lorsque les anomalies des tests de la fonction hépatique (TFH) sont considérées comme dues à l'infiltration de la leucémie dans le foie</li> <li>- Bilirubine totale : <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math> en l'absence de maladie de Gilbert, OU <math>\leq 3 \times \text{LSN}</math> avec la maladie de Gilbert à condition que le taux de bilirubine directe soit 2 x la limite de la normale</li> <li>- Créatinine sérique OU Recueil des urines de 24 heures : Clairance de la créatinine calculée <math>\geq 50 \text{ ml/min}</math> à l'aide de la formule Cockcroft-Gault ou Taux de clairance de la créatinine mesuré <math>\geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> selon le recueil des urines de 24 heures.</li> </ul>		
<p>8. Être capable d'avaler des gélules ou des comprimés.</p>		
<p>9. Être capable d'observer le traitement en ambulatoire, de se soumettre aux analyses biologiques de surveillance et de se présenter aux visites obligatoires au centre pendant toute la durée de la participation à l'étude.</p>		
<p>10. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception conventionnelle et efficace pendant la durée du traitement et pendant les 3 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude.</p>		

Critères d'exclusion	O	N
1. Agent expérimental ou traitement anticancéreux dans les 2 semaines ou 5 demi-vies, selon l'échéance la plus courte, ou anticorps monoclonal expérimental dans les 4 semaines précédant l'initiation prévue du traitement par LY3410738 (l'hydroxyurée est autorisée pendant toute la durée de l'étude pour le contrôle des blastes leucémiques périphériques chez les patients avec un nombre de globules blancs [GB] > 25 000/ $\mu$ l).		
2. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant l'initiation prévue du traitement par LY3410738.		
3. Infection bactérienne, virale, fongique ou parasitaire systémique active, non contrôlée et cliniquement significative ou fièvre inexplicée >38,5 °C lors de la sélection ou le premier jour d'administration du médicament à l'étude. Les patients sous prophylaxie ou traitement chronique pour une infection chronique contrôlée sont éligibles. À la discrétion de l'investigateur et avec l'approbation du moniteur médical du promoteur, les patients présentant des fièvres liées à la maladie et documentés peuvent être inclus.		
4. Une autre affection maligne concomitante nécessitant un traitement actif.		
5. Atteinte active du système nerveux central.		
6. Toute toxicité non résolue liée à un traitement antérieur, de grade supérieur au Grade 2 selon les critères CTCAE v5.0 à la date d'initiation du traitement à l'étude, sauf pour l'alopecie.		
7. Antécédents d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) ou de traitement par lymphocytes CAR-T dans les 60 jours précédant la première dose de LY3410738, ou patients présentant l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement immunosuppresseur en cours après une allo-GCSH ou un traitement par lymphocytes CAR-T au moment de la sélection. La prise de corticoïdes à faible dose <math>\leq</math> 10 mg de prednisone ou équivalent est autorisée ; l'application locale de stéroïdes pour une GVH cutanée en cours est également autorisée.</li> <li>• Maladie du greffon contre l'hôte (GVH) cliniquement significative.</li> <li>• Nécessité d'un traitement anti-cytokine pour une toxicité due à la thérapie par lymphocytes CAR-T ; symptômes résiduels de neurotoxicité &gt; Grade 1 dus à la thérapie par lymphocytes CAR-T.</li> </ul>		
8. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative : <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVG &lt; 40 % par échocardiogramme (ECHO) ou scintigraphie cardiaque (MUGA) dans les 28 jours du C1J1</li> <li>• Allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTcF) &gt; 470 ms sur au moins 2/3 électrocardiogrammes (ECG) consécutifs, et QTcF moyen &gt; 470 ms sur les 3 ECG pendant la période de sélection.</li> </ul>		

<p><b>9. Virus de l'hépatite B (VHB) actif</b></p> <p>Remarque : l'hépatite contrôlée (traitée) sera autorisée si elle répond aux critères suivants : le traitement antiviral de la VHB doit être donné pendant au moins 1 mois avant l'administration de la première dose du médicament à l'étude, et la charge virale VHB doit être inférieure à 2 000 IU/ml (104 copies/ml) avant l'administration de la première dose du médicament à l'étude. Les patients sous traitement anti-VHB actif avec des charges virales inférieures à 2 000 IU/ml (104 copies/ml) doivent suivre le même traitement antiviral pendant tout le traitement à l'étude.</p>		
<p><b>10. Virus de l'hépatite C (VHC) actif</b></p> <p>Remarque : les patients traités avec succès pour une infection chronique par le VHC (réponse virologique soutenue RVS12 ou RVS24) sont autorisés, à condition que 4 semaines séparent l'obtention de la réponse virologique soutenue (RVS12 ou RVS24) et l'initiation du médicament à l'étude.</p>		
<p><b>11. Syndrome de malabsorption actif cliniquement significatif ou autre affection susceptible d'avoir une influence sur l'absorption gastro-intestinale (GI) du médicament à l'étude.</b></p>		
<p><b>12. Traitement actuel avec certains inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et/ou certains inhibiteurs P-gp à l'exception des patients traités avec des inhibiteurs anti-fongiques autorisés du CYP3A4 qui sont en cours d'évaluation pour le Bras B.</b></p>		
<p><b>13. Traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) dans les 7 jours précédant l'initiation du LY3410738.</b></p>		
<p><b>14. Toute affection médicale ou psychiatrique sous-jacente grave (ex. : alcoolisme ou toxicomanie), démence ou altération de l'état mental ou tout problème susceptible d'empêcher le/la patient(e) de comprendre le formulaire de consentement éclairé ou qui, de l'avis de l'investigateur, serait une contre-indication à la participation du/de la patient(e) à l'étude ou pourrait entraîner une confusion dans l'interprétation des résultats de l'étude.</b></p>		
<p><b>15. Infection connue par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) ; exclusion pour cause d'interactions médicamenteuses possibles entre les anti-rétroviraux et le LY3410738.</b></p>		
<p><b>16. Grossesse, allaitement ou intention d'allaiter pendant l'étude ou dans les 90 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.</b></p>		
<p><b>17. Hypersensibilité connue à l'un des composants du LY3410738 ou à sa formulation.</b></p>		